临床研究

144例婴儿白血病临床资料分析

温贤浩，管贤敏，宪 莹，窦 颖，郭玉霞，肖剑文，于 洁，徐酉华
重庆医科大学附属儿童医院血液科，重庆 400014

摘要：目的 探讨婴儿白血病在临床表现、生物学特征、治疗及预后等方面的特点。**方法** 回顾性分析1993年8月~2014年10月在我院诊断的婴儿白血病的临床资料并进行文献复习。**结果** （1）1993年8月~2014年10月期间，共诊断婴儿白血病144例，其中ALL 83例，ML55例（AML 51例，CML 4例），混合细胞白血病1例，细胞学与免疫分型不合5例；（2）年龄分布以9~12月最多，占38.2%；（3）临床表现多样，87.5%（125/144）伴有肝脾肿大，45.5%（46/101）有骨浸润；6例有皮肤浸润，年龄均小于6月（$P<0.05$）；约1/3的病人外周血白细胞总数≥100×10^9/L；（4）95例患儿进行了染色体检查，染色体异常者共67例，其中t(4;11)或t(9;11)或t(11;19)阳性者共例18例，年龄越小者，染色体异常的比例越高；（5）37例行了MLL基因检测，其中11例阳性，阳性率约为30%。阳性者有11号染色体异常的比例高于阴性者（$P<0.05$）；（6）诊断后大多数患儿放弃治疗，仅有25例接受过化疗，其中有8例仅完成诱导缓解化疗后就放弃治疗，仅有6例患儿按疗程规范治疗，该6例患儿目前均处于完全缓解期。**结论** 婴儿白血病为罕见类型白血病，临床特征与其他类型白血病有所不同，容易伴有肝脾肿大，外周血白血病总数升高，MLL融合基因阳性或11号染色体异常。目前婴儿白血病的治疗仍是以化疗为主，造血干细胞移植治疗较化疗没有明显的优势，也有关于婴儿白血病的临床试验研究。由于各种原因，本文中规范治疗的婴儿白血病例数很少，对于婴儿白血病的疗效及预后评估仍需扩大样本量进行随访及关注。

关键词：婴儿白血病；MLL基因；治疗

Clinical analysis of 144 cases of infant leukaemia

WEN Xianhao, GUAN Xianmin, XIAN Ying, DOU Ying, GUO Yuxia, XIAO Jianwen, YU Jie, XU Youhua
Department of Haematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Abstract: Objective To explore the clinical features, laboratory findings and treatment of infant leukemia. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data was performed of the cases with the diagnosis of infant acute leukemia from August 1993 to October 2014 in our hospital. **Results** A total of 144 cases of infant leukemia were diagnosed in the defined period, including 83 cases of acute lymphoblastic leukemia, 55 myeloid leukemia, 1 hybrid acute leukaemia and 5 with incompatible cytological and immunophenotyping findings. The patients at the age of 9 to 12 months accounted for the largest proportion (38.2%), and 87.5% of the patients had hepatosplenomegaly; Six patients below 6 months old had skin infiltration. In about 1/3 of the patients, the white blood cells count was no greater than 100×10^9 /L. Ninety-five patients had chromosome examinations, which identified chromosome abnormalities in 67 patients, including 18 positive for t(4;11)or t(9;11)or t(11;19), and younger patients were more likely to have chromosome abnormalities. Thirty-seven patients underwent MLL gene detection and 11 of them had positive results; the positive patients had higher rate of chromosome 11 abnormalities than the negative patients. Most of the patients gave up treatments after diagnosis and only 6 patients older than 6 months completed regular chemotherapeutic treatments and were now in complete remission. **Conclusion** Infant leukemia is a rare type of leukemia with different clinical features from other types of leukemia. The patients often present with hepatosplenomegaly, high white blood cell counts, MLL gene fusion, and chromosome 11 abnormalities. The prognosis of infant leukemia is not favorable, and the current treatment still relies on chemotherapy.

Keywords: infant leukemia; MLL gene; therapy

白血病是儿童时期最常见的恶性肿瘤，在新诊断的15岁以下的恶性肿瘤患者中，白血病占33%[1]。在年龄小于12月的婴儿中，白血病大约占所有恶性肿瘤的16%，仅次于神经母细胞瘤[2]。婴儿白血病（IL），是指诊断时年龄小于1岁的白血病，在临床特征、肿瘤发生、生物学特性及治疗反应等方面不同于其他类型的白血病。在美国1992~2004年统计的IL的发病率为40/百万婴儿[3]。在我国尚缺乏IL的流行病学资料。IL常常表达MLL基因，11号染色体q23异常，这种异常在年龄大于1岁的患儿中罕见。在儿童ALL及AML中，MLL重排发生的几率分别是6%及14%[4]，而在IL中，MLL重排发生的几率明显升高，分别为61~79%（ALL）及31~

收稿日期：2015-09-28
基金项目：重庆市卫生局科研项目（2012-2-107）
作者简介：温贤浩，主治医师，E-mail: wxh113@21cn.com
通信作者：管贤敏，主治医师，E-mail: huanghunter@21cn.com

45%(AML)[5-6]。目前,1-9岁年龄阶段白血病的5年无病生存率可大于80%,但是IL按常规化疗方案治疗效果及预后不佳,5年无病生存率仅约50%[7]。由于多种因素的影响,诊断后大多数患儿放弃治疗,故国内少有大样本量的临床研究报道。本文对1993年8月~2014年10月,在我院诊断的IL进行回顾性分析,为IL的诊断及治疗提供临床资料。

1 资料及方法

1.1 研究对象

1993年8月~2014年10月,在重庆医科大学附属儿童医院住院患儿中,诊断的IL共144例,其中男88例,女56例,男女比例1.6∶1。ALL83例,髓系白血病55例(AML 51例,慢性粒细胞白血病4例),混合细胞白血病1例,细胞学与免疫分型不合5例。

纳入标准:骨髓细胞学检查,骨髓中原始幼稚细胞比例≥30%,且年龄小于1岁者,诊断为IL。

1.2 检查方法

入院后24 h内所有病例均进行外周血常规检查(采用血细胞分析仪进行血细胞计数,同时进行血涂片观察血细胞形态)。所有病例入院后24~48 h内均进行骨髓穿刺,所有病例均行细胞学及组织化学染色检查明确诊断。其中有93例进行了白血病免疫分型检查(骨髓1~2 mL,应用流式细胞仪检测),有95例进行了染色体核型分析(骨髓1~2 mL,骨髓细胞短期培养,G显带),有37例进行了MLL融合基因检查(骨髓1~2 mL,RT-PCR方法)。144例中有101例进行了四肢长骨X片检查。

1.3 化疗方案

ALL按照CCLG-2008中-高危治疗方案,诱导缓解方案:VDLD(长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+地塞米松);AML按照2010年髓系白血病治疗方案,诱导缓解方案:DAE(柔红霉素+阿糖胞苷+足叶乙甙)或DA(柔红霉素+阿糖胞苷)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.1软件统计分析,两样本率的比较采用卡方检验Fisher确切概率法,多个样本率的两两比较采用卡方分割法。$P<0.05$认为差异有统计学意义。

2 结果

IL共144例,各年龄阶段均有,年龄最小1 d 10 h,最大11月26 d,其中9~12月最多,占38.2%。144例中,79例(54.9%)有发热,P=0.034;125例(87.5%)有肝脾肿大,P=0.196;6例(4.2%)有皮肤浸润表现,年龄均小于6月,其中0~3月2例,3~6月4例,P=0.015;46例(32%)外周血白细胞总数>100×10^9/L,14例(9.7%)外周血白细胞总数>300×10^9/L;88例(66.1%)外周血血小板计数<50×10^9/L,P=0.007。101例患儿进行了四肢骨X片检查,有骨浸润表现的46例(45.5%),P=0.038。95例患儿进行了染色体检查,染色体有异常者共67例(70.5%),其中t(4;11)或t(9;11)或t(11;19)阳性者共18例(19%),P=0.275,表1。

6例皮肤浸润者,均表现为全身皮肤包块,分布以头面部最多,其次为躯干及四肢。包块约1 cm×1 cm×1 cm~3 cm×3 cm× 3 cm大小,呈紫红色或与皮肤颜色相同,高出皮肤表面,质地韧,边界不清,活动度差,最多者共有13个大小不等的包块。6例患儿中2例白细胞总数基本正常,其余4例明显升高,均大于50×10^9/L。6例中仅1例为AML,其余5例均为ALL。有4例患儿行了骨髓染色体检查,3例有异常,其中2例有11号染色体异常。因为确诊后6例患儿均放弃治疗,故未能行皮肤包块活检。

初诊时3例患儿有中枢神经系统浸润表现,其中2例表现为惊厥,1例仅表现为前囟张力增高。3例患儿外周血白细胞总数均大于100×10^9/L,3例均为ALL。因诊断白血病后均放弃进一步检查及治疗,故未行脑脊液检查,也未行头颅CT及MRI检查。除此之外,有29例伴有淋巴结肿大,2例睾丸肿大,6例双侧肾脏肿大,3例有腹腔内实质性包块,3例腮腺肿大,1例眼眶包块。

144例患儿中,ALL 83例,髓系白血病55例(AML51例,慢性粒细胞白血病4例),混合细胞白血病1例,细胞学与免疫分型不合5例,ALL所占比例最高,约57.6%。83例ALL中有45例进行了免疫分型检查,45例均为B淋巴细胞白血病,其中Pro-B 29例,非Pro-B 16例。Pro-B组与非Pro-B组在年龄、性别、肝脾肿大、骨浸润、外周血白细胞计数、染色体检查、MLL基因表达方面进行比较,差异均无统计学意义,$P>0.05$。45例ALL中有14例伴有髓系表达。髓系白血病共55例,其中M5 24例,非M5 31例。M5中,男性患儿9例,女性患儿15例;非M5中,男性患儿23例,女性患儿8例。M5组与非M5组之间性别分布进行比较,P=0.006。但两组间在年龄、肝脾肿大、骨浸润、外周血白细胞计数、染色体检查、MLL基因表达方面进行比较,差异均无统计学意义,$P>0.05$。

混合细胞白血病1例,女性,1月17天,外周血白细胞总数320×10^9/L,免疫分型为Pro-B ALL、AML,M4/M5;MLL/AF4阳性,染色体检查结果为46,XX,t(4;11)(q21;q23)。细胞学与免疫分型不合者5例,有3例年龄小于3月,3例患儿外周血白细胞总数明显升高,有2例患儿进行了骨髓染色体检查,均有异常。

144例患儿中37例进行了MLL基因检测,有11例(29.8%)阳性,其中10例为ALL,1例为混合细胞白血病,髓系白血病未检出MLL基因,P=0.023。11例MLL基因阳性中,MLL/AF4阳性7例,MLL/AF10阳性1例,

表1 不同年龄IL的临床特征

Tab.1 Clinical characteristics of infant leukemia in different age groups

		0-3 months (20 patients)	3-6 months (34 patients)	6-9 months (35 patients)	9-12 months (55 patients)	χ^2	*P*
Gender	Male	13	19	18	38	3.373	0.338
	Female	7	15	17	17		
Fever		6	16	21	36	8.693	0.034
Hepatosplenomegaly		17	29	34	45	4.688	0.196
Skin infiltration		2	4	0	0	10.533	0.015
Bone infiltration	Not tested	9	7	9	18	13.366	0.038
	Tested	1	11	17	17		
Total white blood cell count (×10⁹/L)	⩾300	1	5	5	3	4.089	0.665
	100-300	5	8	8	11		
	<100	14	21	22	41		
Platelet count (×10⁹/L)	⩾50	13	17	12	14	11.939	0.007
	<50	7	17	23	41		
Type	ALL	13	17	22	31	21.560	0.001
	AML	3	17	11	24		
	Other	4	0	2	0		
Chromosomal abnormality	Not tested	12	11	9	17	11.003	0.275
	t(4;11) or *t*(9;11) or *t*(11;19) positive	2	5	7	4		
	Other positive	4	13	11	21		
	Negative	2	7	8	13		

MLL/ENL阳性2例,MLL/AF 1p阳性1例。MLL基因阳性者有11号染色体异常的有8例(72.7%),阴性者中有11号染色体异常的有3例(11.5%),*P*=0.003,表2。

明确诊断后,大多数患儿放弃治疗,只有25例患儿接受过化疗。25例中有11例未完成诱导缓解化疗就放弃治疗,其中有2例是因为化疗后严重并发症(1例因肿瘤溶解综合征,1例因严重肺部感染)。25例中有8例在完成诱导缓解化疗后就放弃治疗,仅有6例患儿按疗程进行正规化疗,6例正规化疗的患儿目前均处于完全缓解期,且有2例已停止化疗(表3)。14例完成诱导缓解化疗的患儿,有9例(64.3%)诱导缓解后复查骨髓达到完全缓解,仅有5例诱导缓解未能达到完全缓解。5例诱导缓解未能达缓解者4例为AML,1例为ALL;男性4例,女性1例;4例有染色体异常,1例有MLL基因异常。

3 讨论

15岁以下儿童白血病中,ALL大约是AML的4倍。但是在IL中,ALL与AML的比例大约是1~1.5∶1。婴儿ALL中,绝大部分为B细胞性,多以pro-B为主,通常CD10表达为阴性,有时伴有髓系标志;而T细胞性很少,仅占4%。婴儿AML中,以M4/M5为主[8-10]。本文中ALL与AML的比例为1.6∶1,ALL中也以pro-B为主,AML中以M5型为主,均与文献报道相符。IL的临床特征突出,通常表现为外周血白细胞计数升高、肝脾肿大明显、中枢神经系统浸润。本文患儿最多见的浸润部位为肝脾、淋巴结,也有不同程度骨浸润、皮肤浸润、中枢神经系统浸润、睾丸浸润、腮腺浸润等表现。发生皮肤浸润的患儿年龄均小于6月,年龄越小,发生皮肤浸润的比例越高。

IL常常表达MLL基因,且常常伴有11号染色体异常,这种异常在年龄大于1岁的患儿中罕见。随着检测手段的不断提高,大约60%的AML及70%~80%的ALL可检测到MLL基因重排[11-12]。CD10阴性的ALL中,MLL基因重排阳性占90%,而CD10阳性的ALL,MLL基因重排阳性仅20%。MLL基因重排至少有16种形式。AF4 or FEL ,AF9, ENL, AF6 ,AF1p, AF10 AF17 ,ELL, AF1q, AFX1 ,CBP, AF6q21, ENN, ABI-1, HCDCrel ,MSF[13-15]。其中最常见的为MLL-AF4(41%),其次为MLL-ENL(18%),MLL-AF9(11%),其他类型MLL基因(10%)。MLL基因表达与年龄有关,年龄越

表2 MLL基因与IL临床特征

Tab.2 MLL gene and clinical characteristics of infant leukemia

		MLL-positive (11 cases)	MLL-negative (26 cases)	χ^2	*P*
Age	0-3 months	1	0	2.900	0.407
	3-6 months	4	8		
	6-9 months	3	7		
	9-12 months	3	11		
Hepatosplenomegaly		11	24	0.895	0.344
Total white blood cell (×10⁹/L)	⩾300	3	3	2.114	0.347
	100-300	3	5		
	<100	5	18		
Type	ALL	10	13	7.551	0.023
	AML	0	12		
	Other	1	1		
Chromosomal abnormality	Not tested	0	2	14.004	0.003
	t(4;11) or *t*(9;11) or *t*(11;19) positive	8	3		
	Other positive	2	13		
	Negative	1	8		

表3 6例正规化疗的IL的临床特征、治疗情况及目前情况

Tab.3 Clinical characteristics, treatment and current conditions of the 6 IL cases undergoing standard chemotherapy

Case No.	Gender	Age	Total white blood cell count ($\times 10^9$/L)	Cytological typing	Immunopheno-typing	Chromosome	MLL gene	Remission induction treatment	Current condition
1	Male	11⁺ months	51.76	ALL-L1	pre-B	46, XY, *t*(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4 positive	VDLD complete remission	Treatment discontinued for 6 months, with complete remission
2	Male	7⁺ months	16.8	AML-M2a	AML	46, XY	Negative	DAE complete remission	Treatment discontinued for 25 months, with complete remission
3	Male	11⁺ months	180.16	ALL-L1	pro-B	47, XY, +X	MLL/ENL positive	VDLD complete remission	Receiving maintenance treatment, with complete remission
4	Male	10⁺ months	65.16	ALL-L1	pro-B	47, XY, +X, *t*(5;11;19)(q31;q23;13.1)	Negative	VDLD complete remission	Receiving maintenance treatment, with complete remission
5	Male	11⁺ months	2.38	ALL-L1	pro-B	Only two hypoploid karyotypes were found	MLL/AF10 positive	VDLD complete remission	Receiving maintenance treatment, with complete remission
6	Female	7⁺ months	10.79	ALL-L1	c-B	46, XX, *t*(9;20)(q33; 13.2), del(9)(p13.2)	Negative	VDLD complete remission	Receiving delayed intensive chemotherapy, with complete remission

小,MLL基因阳性的比例越高,MLL-AF4在小年龄的婴儿中(平均年龄4.5月)阳性比例最高,而MLL基因阴性者多为年龄较大的婴儿(平均年龄9月)[16]。另有学者认为MLL-AF9阳性的IL确诊的时间晚于其他类型的MLL基因阳性的IL。MLL基因重排与婴儿ALL的预后有关,MLL基因阳性者,5年无病生存率33.6%,而MLL基因阴性者,5年无病生存率60.3%,而在婴儿AML,无差别[15-16]。本文有37例患儿进行了MLL基因检测,11例阳性,阳性率约30%,其中10例为ALL。主要为MLL/AF4阳性,也有MLL/AF10、MLL/ENL、MLL/AF 1p阳性。MLL基因阳性者有11号染色体异常的比例明显高于MLL基因阴性者。本文MLL基因检测的阳性率低于文献报道,可能与MLL基因的检测种类有关,因为检查条件限制,部分病人仅做了MLL/

AF4基因的检测,未行MLL/AF10、MLL/ENL等类型基因的检测,可能导致了部分病人出现假阴性结果。本文的研究中,发病到诊断的时间,MLL基因阳性及MLL基因阴性进行比较,差异无统计学意义。

IL常常伴有11号染色体异常,最常见的是*t*(4;11)(q21;q23),其次为*t*(11;19)(q23;p13)及*t*(9;11)(p22;q23)。还有其他少见类型的染色体异常,如*t*(5;15)(p15;q11-13)[17]。本文中染色体有异常者约占70.5%,其中*t*(4;11)或*t*(9;11)或*t*(11;19)阳性者占染色体异常的26.8%,年龄越小者,染色体异常的比例越高。

虽然在过去的50年中,儿童白血病的治疗效果得到不断改善,15岁以下儿童ALL的5年无病生存率已到达80%,但是对于婴儿ALL,仍不足50%。对于婴儿AML,5年无病生存率约40%,与其他年龄阶段儿童白血病相当。在婴儿ALL中,年龄是与预后相关的重要因素,年龄小于6月的预后差,无病生存率为10%~20%;6~12月的无病生存率为40%~45%。CD10阴性是唯一的独立的预后不良因素[18]。在婴儿AML,年龄及11号染色体的异常对预后的影响不太明确,高白细胞计数及男性是2个独立的与预后有关的因素[19-20]。AML *t*(9;11)(p22;q22)染色体异常提示预后较好[21]。近年来,分子标志物被证实为独立的预后不良因素,对于MLL重排的IL,包括RAS基因突变[22],FAS基因低表达[23],HOXA基因表达缺失[24]等。

Salzer等[25]研究证实IL的CR率可以到达93.9%,但是5年无病生存率及总生存率仅有47%及53%。入组90 d内早期死亡率高达25%,特别是年龄在90 d以内的IL,感染是主要的死亡原因。对于复发及难治婴儿ALL目前没有特别有效的治疗方案,仍然是一个挑战。为了改善IL的治疗效果,目前已有一些靶向治疗的药物,如Src激酶抑剂等[26]。除化疗以外,各研究机构均不断在研究造血干细胞移植对IL的治疗效果,试图确定在第一次完全缓解后进行HSCT的作用,但是均未达成统一认识[27-29]。Mann等[30]研究报道,对于MLL重排的ALL,移植治疗组的5年无病生存率和总生存率分别为48.7%及59.4%,非移植治疗组的5年无病生存率和总生存率分别为48.8%及53.1%。两组之间比较,差异无统计学意义。因此,目前没有充分的证据证实在第1次完全缓解后进行HSCT有肯定作用。

本文统计的IL共有144例,但只有6例进行了规范性治疗,均为2011年以后诊断的病例,6例患儿均来自城市,家庭经济条件相对较好,且都参加了城镇医疗保险。样本量小,这也势必会影响对治疗效果及预后的评估。据印度的一篇关于IL的报道,许多IL诊断及临床资料都不齐全,且这部分IL也没有接受治疗。这些社会因素可能会影响对IL的分析[31]。本文6例患儿规范进行化疗,1例髓系白血病按照2010年髓系白血病治疗方案,5例急性淋巴细胞白血病按照CCLG-2008中或高危治疗方案,目前均处于完全缓解期,最长随访时间为2年10月。6例患儿年龄均大于6月,且仅1例存在*t*(4;11)。但样本量小,随访时间短,还需继续随访并扩大样本量进行随访。

虽然IL为罕见类型的白血病,但其有高度的侵犯能力,可引起多脏器浸润的表现,同时具有独特的生物学特征,如MLL融合基因阳性及11号染色体异常等。目前IL的治疗仍是以化疗为主,探讨与预后有关的分子标志物、第1次完全缓解后进行造血干细胞移植治疗的作用、对于复发及难治性IL的治疗仍是以后的研究中需要继续关注的。由于各种原因,本文中规范治疗的IL例数很少,随访时间短,还需积累更多的临床资料。

参考文献:

[1] Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(17): 1276-99.

[2] Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias[J]. Nature, 1993, 363(6427): 358-60.

[3] Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the US (1992-2004)[J]. Cancer, 2008, 112(2): 416-32.

[4] Chowdhury T, Brady HJ. Insights from clinical studies into the role of the MLL gene in infant and childhood leukemia[J]. Blood Cells Mol Dis, 2008, 40(2): 192-9.

[5] Jansen MW, Corral L, Van Der Velden VH, et al. Immunobiological diversity in infant acute lymphoblastic leukemia is related to the occurrence and type of MLL gene rearrangement[J]. Leukemia, 2007, 21(4): 633-41.

[6] Chen SH, Yang CP, Hung IJ, et al. Clinical features, molecular diagnosis, and treatment outcome of infants with leukemia in Taiwan[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 55(7): 1264-71.

[7] Linabery AM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999[J]. Cancer, 2008, 113(9): 2575-96.

[7] Parkin DM , Kramarova E , Draper G , et al. International incidence of Childhood cancer[M]. NC: International agency for research on cancer, 1998:25-7.

[9] Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia in infancy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 49(7 Suppl): 1070-3.

[10] Basso G, Rondelli R, Covezzoli A, et al. The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age[J]. Leuk Lymphoma, 1994, 15(1/2): 51-60.

[11] Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15): 2625-34.

[12] Cimino G, Rapanotti MC, Rivolta A, et al. Prognostic relevance of ALL-1 gene rearrangement in infant acute leukemias[J]. Leukemia, 1995, 9(3): 391-5.

[13] Hilden JM, Frestedt JL, Moore RO, et al. Molecular analysis of infant acute lymphoblastic leukemia: MLL gene rearrangement and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for t(4; 11) (q21; q23) [J]. Blood, 1995, 86(10): 3876-82.
[14] Nakamura T, Alder H, Gu Y, et al. Genes on chromosomes 4, 9, and 19 involved in 11q23 abnormalities in acute leukemia share sequence homology and/or common motifs[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(10): 4631-5.
[15] Prasad R, Gu Y, Alder H, et al. Cloning of the ALL-1 fusion partner, the AF-6 gene, involved in acute myeloid leukemias with the t(6; 11) chromosome translocation [J]. Cancer Res, 1993, 53(23): 5624-8.
[16] Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group [J]. Blood, 2006, 108(2): 441-51.
[17] Corona-Rivera A, Bobadilla-Morales L, Cruz-Osorio RM, et al. A translocation t(5;15) (q15;q11-13) infant case with acute lymphoblastic leukemia and literature review: prognosis implications[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2012, 34(5): 368-71.
[18] Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report[J]. Leukemia, 2010, 24(2): 285-97.
[19] Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, et al. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999[J]. Br J Haematol, 2002, 117(2): 306-14.
[20] Ferster A, Bertrand Y, Benoit Y, et al. Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia in infancy: the experience of EORTC-Childhood Leukaemia Cooperative Group [J]. Br J Haematol, 1994, 86(2): 284-90.
[21] Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK, et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2000, 14(4): 684-7.
[22] Driessen EM, Van Roon EH, Spijkers-Hagelstein JA, et al. Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants[J]. Haematologica, 2013, 98(6): 937-44.
[23] Suminoe A, Matsuzaki A, Hattori H, et al. mRNA expression of apoptosis-associated genes in infant acute lymphoblastic leukemia: low Fas expression is an Independent predictor for poor prognosis [J]. Leukemia, 2004, 18(2): 365-8.
[24] Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group [J]. Leukemia, 2010, 24(2): 355-70.
[25] Salzer WL, Jones TL, Devidas M, et al. Modifications to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(5): 834-9.
[26] Spijkers-Hagelstein JA, Mimoso Pinhanços S, Schneider P, et al. Src kinase-induced phosphorylation of annexin A2 mediates glucocorticoid resistance in MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2013, 27(5): 1063-71.
[27] Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2): 214-22.
[28] Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: A final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group[J]. Leukemia, 2007, 21(11): 2258-63.
[29] Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia(MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study[J]. Blood, 2010, 116(15): 2644-50.
[30] Kotecha RS, Gottardo NG, Kees UR, et al. The evolution of clinical trials for infant acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cancer J, 2014, 4(4): e200.
[31] Somjee S, Sapre R, Shinde S, et al. Leukemia in infants [J]. The Indian Journal of Pediatrics, 2002, 69(3): 225-7.

（编辑:孙昌朋）